

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

LUNATA 5 mg filmom obložene tablete  
LUNATA 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Lunata 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg zolpidemtartarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 47,55 mg laktoze hidrata.

#### Lunata 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg zolpidemtartarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 47,55 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

#### Lunata 5 mg filmom obložene tablete

Okrugle, crveno-ružičaste, bikonveksne filmom obložene tablete bez ureza. Promjer svake tablete iznosi približno 7 mm.

#### Lunata 10 mg filmom obložene tablete

Okrugle, bijele, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Promjer svake tablete iznosi približno 7 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajno liječenje nesаницe u odraslih.

Liječenje je indicirano samo kod klinički značajno težih poremećaja spavanja ili ako nesаницa uzrokuje teške poremećaje u bolesnika.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Lijek treba uzeti odjednom i ne smije se ponovno uzeti tijekom iste noći.

Preporučena dnevna doza za odrasle je 10 mg, a treba je uzeti neposredno prije odlaska na spavanje. Treba primijeniti najnižu djelotvornu dnevnu dozu zolpidemtartarata, koja ne smije biti veća od 10 mg.

### Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće. Općenito, treba trajati nekoliko dana do dva tjedna, te s uključenjem razdoblja smanjivanja doze pri kraju liječenja ne smije trajati dulje od četiri tjedna. U određenim slučajevima može biti potrebno liječenje dulje od prethodno navedenog; u tom slučaju, ne smije se nastaviti terapija bez ponovnog utvrđivanja statusa bolesnik, jer se rizik od zlouporabe i ovisnosti povećava s trajanjem liječenja (vidjeti dio 4.4).

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne preporučuje se primjena zolpidemtartarata u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka koji bi podupirali korist od primjene lijeka u toj dobnoj skupini. Dostupni podaci iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja su prikazani u dijelu 5.1.

#### *Starije osobe i oslabljeni bolesnici*

Starije osobe ili oslabljeni bolesnici mogu biti posebno osjetljivi na učinke zolpidemtartarata, pa je preporučena dnevna doza u ovih bolesnika 5 mg. Ova doza se može povisiti samo u iznimnim slučajevima i ne smije biti veća od 10 m.

#### *Bolesnici s kroničnom respiratornom insuficijencijom*

U bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom preporučuje se primjena nižih doza zbog rizika od respiratorne depresije.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

S obzirom da su klirens i metabolizam zolpidemtartarata smanjeni kod oštećenja jetre, preporučena dnevna doza je 5 mg, s posebnim oprezom u starijih osoba. (vidjeti dio 4.3).

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Filmom obloženu tabletu je potrebno progutati s malo tekućine (vode), navečer neposredno prije odlaska na spavanje.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Miastenija gravis.
- Akutna i/ili teška respiratorna insuficijencija.
- Sindrom apneje u snu.
- Teška jetrena insuficijencija.
- Poznato prethodno doživljeno kompleksno ponašanje u snu nakon uzimanja zolpidema, vidjeti dio 4.4.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### **Posebna upozorenja**

##### Respiratorna insuficijencija

S obzirom da hipnotici mogu uzrokovati respiratornu depresiju, potreban je oprez prilikom primjene zolpidema u bolesnika s oslabljenom respiratornom funkcijom (vidjeti dio 4.2).

##### Jetrena insuficijencija

Vidjeti preporučene doze u dijelu 4.2. U slučaju teškog oštećenja funkcije jetre ovaj lijek se ne smije primjenjivati zbog rizika od encefalopatije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

#### **Mjere opreza**

Trebalo bi otkriti uzrok nesanice kad god je to moguće i liječiti podležeće faktore prije propisivanja hipnotika zolpidema. Ako se nesanica ne povuče nakon 7-14 dana terapije, stanje može ukazivati na postojanje primarnog psihijatrijskog ili fizičkog poremećaja, te je potrebno ponovo pažljivo pregledati bolesnika u pravilnim vremenskim razmacima.

#### Starije osobe i oslabljeni bolesnici

Vidjeti preporučene doze u dijelu 4.2. S obzirom na to da postoji rizik od padova u starijih osoba, osobito prilikom ustajanja iz kreveta tijekom noći, potreban je oprez.

#### Teške ozljede

Zbog svojih farmakoloških karakteristika, zolpidemtartarat može uzrokovati omamljenost i smanjenu razinu svijesti, što može dovesti do padova s posljedičnim teškim ozljedama.

#### Psihijatrijske bolesti

Hipnotici kao što je zolpidem se ne preporučuju za primarno liječenje psihotičnih poremećaja.

#### Rizik pri istodobnoj primjeni s opioidima

Istodobna primjena Lunate i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je Lunata s opioidima treba biti rezervirano za bolesnike za koje zamjenske metode liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o propisivanju Lunate istodobno s opioidima, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti također opće preporuke o doziranju u dijelu 4.2).

U takvih bolesnika treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, preporučuje se obavijestiti bolesnike i njihovu okolinu da budu svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

#### Suicidna ideja, pokušaj suicida, suicid i depresija

Nekoliko epidemioloških studija pokazuje povećanu učestalost samoubojstva i pokušaja samoubojstva u bolesnika s depresijom ili bez nje, liječenih benzodiazepinima ili drugim hipnoticima, uključujući zolpidem. Uzročna veza nije ustanovljena.

Istodobna primjena sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) nije pokazala klinički relevantne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije (vidjeti dio 4.5). Međutim, kao i kod drugih sedativa/hipnotika, zolpidemtartarat treba davati s oprezom bolesnicima koji pokazuju simptome depresije. U tih bolesnika mogu postojati suicidalne sklonosti, zato se mora dati najniža učinkovita doza lijeka kako bi se spriječilo namjerno predoziranje od strane samog bolesnika.

Od prije postojeća depresija može biti razotkrivena dok traje liječenje sedativom/hipnotikom poput zolpidemtartarata. S obzirom da nesanica može biti jedan od simptoma depresije, bolesnika je potrebno ponovno razmotriti ako nesanica ustraje.

Isto tako, kao i kod drugih sedativa/hipnotika, zolpidem se ne smije primjenjivati bez odgovarajućeg liječenja podležeće depresije ili pridruženog stanja agitiranosti (zbog rizika od suicida).

#### Smanjena psihomotorička funkcija dan nakon uzimanja lijeka

Kao i ostali sedativi/hipnotici, Lunata ima depresorni učinak na SŽS.

Rizik od smanjene psihomotoričke funkcije dan nakon uzimanja lijeka, uključujući smanjenu sposobnost upravljanja vozilom, povećan je u sljedećim slučajevima:

- ako se zolpidemtartarat uzme manje od 8 sati prije izvođenja aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu budnost (vidjeti dio 4.7);
- ako se uzme veća doza od preporučene;

- ako se zolpidemtartarat uzima istodobno s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, drugim lijekovima koji povećavaju koncentraciju zolpidemtartarata u krvi, alkoholom ili nedopuštenim tvarima (vidjeti dio 4.5).

Zolpidemtartarat treba uzeti odjednom neposredno prije odlaska na spavanje te se ne smije ponovno uzeti tijekom iste noći.

#### Amnezija

Sedativi/hipnotici kao što je zolpidem mogu prouzročiti anterogradnu amneziju. Stanje nastaje nekoliko sati nakon uzimanja lijeka. Kako bi se smanjio rizik, bolesnici bi si trebali osigurati 8 sati neometana sna (vidjeti dio 4.8)

#### Somnambulizam (mjesečarenje) i pridružena ponašanja

Kompleksno ponašanje u snu, uključujući mjesečarenje i druga slična ponašanja kao što su „vožnja u snu“, pripremanje i konzumacija hrane, telefoniranje ili spolni odnos, praćeni amnezijom za taj događaj, prijavljeni su u bolesnika koji su uzeli zolpidem i nisu bili u potpunosti budni. Ti se događaji mogu javiti nakon prve ili bilo koje kasnije primjene zolpidema. Odmah prekinite liječenje ako bolesnik doživi kompleksno ponašanje u snu, zbog rizika za bolesnika i druge (vidjeti dio 4.3). Uporaba alkohola i ostalih depresora središnjeg živčanog sustava sa zolpidemom povećava rizik za takvo ponašanje, kao i prekoračenje maksimalno preporučenih doza zolpidema.

#### Druge psihijatrijske i “paradoksalne” reakcije

Kod primjene hipnotika/sedativa, kao što je zolpidem, pogotovo u starijih bolesnika, zabilježene su tzv. “paradoksalne” reakcije poput unutarnjeg nemira, pogoršanja nesanice, agitacije, razdražljivosti, agresije, deluzije, bijesa, noćnih mora, halucinacije, neprikladnog ponašanja, delirija i drugih poremećaja ponašanja. U ovakvim slučajevima liječenje treba prekinuti.

#### Tolerancija

Nakon ponavljane primjene hipnotika/sedativa od nekoliko tjedana može doći do smanjenja učinkovitosti lijeka (tolerancije). Do sada nije utvrđena tolerancija na zolpidemtartarat pri trajanju liječenja do 4 tjedna.

#### Ovisnost

Primjena hipnotika/sedativa kao što je zolpidemtartarat, može dovesti do razvoja zlorabe lijeka i/ili fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od ovisnosti se povećava s dozom i trajanjem liječenja; rizik je veći u bolesnika s anamnezom psihijatrijskih poremećaja i/ili zlorabe alkohola, droga ili lijekova. Ovi bolesnici trebaju biti pod posebnim nadzorom dok uzimaju hipnotike.

Jednom kad se razvije fizička ovisnost, nagli prekid terapije izazvat će simptome ustezanja. To mogu biti glavobolje, bolovi u mišićima, jaka anksioznost i napetost, unutarnji nemir, nesanica, konfuzija i iritabilnost. U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i trnci u udovima, preosjetljivost na svjetlost, zvukove i fizički kontakt, halucinacije ili epileptički napadaji. Kada se primjenjuju kratkodjelujući sedativi/hipnotici, kao što je zolpidemtartarat, simptomi ustezanja mogu se pojaviti unutar intervala doziranja.

#### Primjena u bolesnika s poviješću ovisnosti o lijekovima, drogi ili alkoholu

Zolpidem se treba primjenjivati uz izuzetan oprez u bolesnika s anamnezom ovisnosti o alkoholu, drogama i/ili lijekovima. Takvi bolesnici trebaju biti pod strogim nadzorom tijekom liječenja zolpidemom ili bilo kojim drugim hipnotikom s obzirom da su pod rizikom od navikavanja i psihičke ovisnosti.

#### Povratna („rebound”) nesanica

Kada se liječenje prekine, mogu se pojaviti privremeni simptomi ustezanja („rebound“), pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja zolpidemom mogu ponovno pojaviti u pojačanom obliku. Mogu biti popraćeni i drugim reakcijama, uključujući promjene raspoloženja, anksioznost i nemir.

Kako se pokazalo da je rizik od simptoma ustezanja ili povratne nesanice veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze u slučajevima gdje je to klinički opravdano. Važno je da bolesnik bude svjestan mogućnosti povratne („*rebound*”) nesanice, kako bi se smanjila anksioznost oko ovih simptoma ako se pojave kod prekida terapije.

Bolesnici sa sindromom dugog QT intervala

*In vitro* kardiološka elektrofiziološka studija pokazala je da kada se koristi vrlo visoka koncentracija zolpidema i pluripotentnih matičnih stanica, zolpidem može smanjiti električne impulse za kalijeve kanale povezane s genom hERG. Potencijalna posljedica u bolesnika s kongenitalnim sindromom dugog QT-a nije poznata. Kao mjeru opreza treba pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika liječenja zolpidemom u bolesnika s poznatim kongenitalnim sindromom dugog QT-a.

#### Trajanje liječenja

Liječenje treba trajati što je kraće moguće. Ne smije trajati dulje od 4 tjedna, uključujući fazu postupnog smanjivanja doze pri kraju liječenja. Liječenje se ne smije nastaviti nakon navedenog razdoblja bez prethodne ponovne procjene bolesnikova stanja (vidjeti dio 4.2).

Preporučuje se informirati bolesnika o ograničenoj duljini liječenja i precizno objasniti kako će doza biti postupno smanjivana.

#### **Pomoćne tvari**

Lunata sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### **Ne preporučuje se:**

##### Istodobno uzimanje s alkoholom

Sedativni učinak može biti povećan kad se lijek uzima u kombinaciji s alkoholom. Takva kombinacija dodatno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

##### **Potrebno je uzeti u obzir:**

##### Kombinacija s depresorima središnjeg živčanog sustava.

Istodobna primjena s antipsihoticima (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anestheticima i sedativnim antihistaminicima može pojačati depresorni učinak na središnji živčani sustav. Stoga istodobna primjena zolpidemtartarata s tim lijekovima može pojačati omamljenost i smanjiti psihomotoričku funkciju dan nakon uzimanja lijeka, što uključuje i smanjenu sposobnost upravljanja vozilom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.7). Osim toga, u bolesnika koji su uzimali zolpidemtartarat s antidepresivima poput bupropiona, dezipramina, fluoksetina, sertralina i venlafaksina, prijavljeni su izolirani slučajevi vidnih halucinacija.

Istodobno primijenjen fluvoksamin može povećati koncentraciju zolpidemtartarata u krvi; stoga se istodobna primjena ne preporučuje.

Kod istodobne primjene s narkotičkim analgeticima može nastati pojačana euforija što može povećati rizik od razvoja psihičke ovisnosti.

##### Opioidi

Istodobna primjena sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je Lunata s opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene treba ograničiti (vidjeti dio 4.4).

### Inhibitori i induktori CYP450

Zolpidemtartarat se metabolizira putem nekoliko jetrenih enzima citokroma P450, uglavnom putem CYP3A4 uz doprinos CYP1A2.

Budući da enzim CYP3A4 ima važnu ulogu u metabolizmu zolpidema, treba uzeti u obzir moguće interakcije s lijekovima koji smanjuju ili pojačavaju djelovanje enzima CYP3A4.

Spojevi koji inhibiraju određene jetrene enzime (osobito citokrom P450) mogu povećati aktivnost benzodiazepina i benzodiazepinima srodnih lijekova.

Induktori izoenzima CYP3A4 citokroma P450 mogu smanjiti hipnotički učinak zolpidema (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, gospina trava). Istodobna primjena s gospinom travom može sniziti razine zolpidema u krvi. Zbog toga se zolpidem ne smije primjenjivati istodobno s pripravcima koji sadrže gospinu travu.

CYP3A4 inhibitori (azolni antimikotici, makrolidi, sok od grejpa) mogu pojačati učinak zolpidemtartarata. Međutim, kada se zolpidemtartarat davao s itakonazolom (CYP3A4 inhibitorom) njegova farmakokinetika i farmakodinamika nije bila značajno izmijenjena. Kliničko značenje ovoga nije poznato.

Pri istodobnoj primjeni zolpidemtartarata s ketokonazolom (200 mg dva puta dnevno), potentnim CYP3A4 inhibitorom, prolongira se poluvrijeme eliminacije, povećava ukupni AUC, i smanjuje klirens zolpidemtartarata, u usporedbi s primjenom zolpidemtartarata s placebom. Ukupni AUC je bio povećan za faktor 1,83 kada se zolpidemtartarat primjenjivao istodobno s ketokonazolom u usporedbi s primjenom samog zolpidemtartarata. Bolesnike treba upozoriti da uzimanje zolpidemtartarata s ketokonazolom može povećati sedativni učinak zolpidemtartarata.

Istodobno primijenjen ciprofloksacin može povećati koncentraciju zolpidema u krvi; stoga se istodobna primjena ne preporučuje.

### Drugi lijekovi

Kada se zolpidem primjenjuje istodobno s mišićnim relaksansima, može biti pojačan njihov učinak, osobito u starijih bolesnika te ako se primjenjuje u višim dozama (rizik od padova).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Primjena zolpidema tijekom trudnoće se ne preporučuje.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost.

Zolpidem prolazi kroz placentu.

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) iz kohortnih ispitivanja ukazuju da izlaganje benzodiazepinu ili tvarima srodnima benzodiazepinu u prvom tromjesečju nije povezano s povećanjem rizika pojave malformacija. Međutim, u pojedinim ranim epidemiološkim studijama (engl. *case-control*) opažen je povećan rizik pojave rascjepa u usnoj šupljini povezanih s primjenom benzodiazepina tijekom trudnoće.

Nakon primjene benzodiazepina ili tvari srodnih benzodiazepinima tijekom drugog i/ili trećeg tromjesečja trudnoće zabilježeni su slučajevi smanjenog fetalnog pokreta i varijabilnosti srčanog ritma fetusa. Primjena zolpidema u kasnoj fazi trudnoće ili tijekom poroda povezana je s učincima na novorođenčad, kao što su hipotermija, hipotonija, poteškoće s hranjenjem (sindrom mlohavog dojenčeta) i depresija disanja, zbog farmakološkog djelovanja lijeka. Zabilježeni su slučajevi teške respiratorne depresije u novorođenčadi.



Štoviše, u novorođenčadi čije su majke kronično uzimale sedative/hipnotike u kasnijim fazama trudnoće, može se razviti psihička ovisnost te mogu biti pod određenim rizikom od razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom periodu. Preporučuje se odgovarajuće praćenje novorođenčeta u postnatalnom razdoblju.

Ako se zolpidem propisuje ženama u reproduktivnoj dobi, treba ih upozoriti da obavijeste liječnika radi prestanka liječenja zolpidemom u slučaju da planiraju trudnoću ili sumnjaju da su trudne.

#### Dojenje

Zolpidemtartarat se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama, ali kako mogući učinak na dojenčad nije ispitivan, primjena zolpidemtartarata u dojilja se ne preporučuje.

#### Plodnost

Ne postoje podaci da zolpidemtartarat utječe na plodnost.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lunata značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Osobe koje upravljaju vozilima i rade sa strojevima treba upozoriti da kod primjene ovog lijeka, kao i kod primjene drugih hipnotika, može postojati rizik od omamljenosti, produljenog vremena reakcije, omaglice, pospanosti, zamagljenog vida/dvoslika te smanjene budnosti i smanjene sposobnosti upravljanja vozilom jutro nakon uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8). Da bi se taj rizik minimizirao, preporučuje se najmanje 8 sati odmaranja između primjene zolpidemtartarata i upravljanja vozilom, rada sa strojevima i rada na visinama.

Kod primjene samog zolpidemtartarata u terapijskim dozama nastupili su smanjenje sposobnosti upravljanja vozilom i ponašanje poput 'vožnje u snu'.

Nadalje, istodobna primjena zolpidemtartarata s alkoholom i drugim depresorima središnjeg živčanog sustava povećava rizik od takvih ponašanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Bolesnike treba upozoriti da ne piju alkohol i da ne uzimaju druge psihoaktivne tvari dok se liječe zolpidemom.

### **4.8. Nuspojave**

Postoje dokazi o tome da su nuspojave koje se pojavljuju tijekom liječenja zolpidemom ovisne o dozi, posebno nuspojave povezane sa središnjim živčanim sustavom i probavnog sustava. Kao što se preporučuje u dijelu 4.2, nuspojave bi teoretske bile manje ako se zolpidem uzima neposredno prije spavanja ili u krevetu. Nuspojave se češće javljaju u starijih bolesnika.

Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su po organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja u sljedeće kategorije:

vrlo često  $\geq 1/10$ ; često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ; manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ; rijetko  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ; vrlo rijetko  $< 1/10\ 000$ ; nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Organski sustav prema MedDRA-i</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Često	Infekcija gornjih dišnih puteva, infekcija donjih dišnih puteva.
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	

Nepoznato	Angioneurotski edem ( Quinckeov edem)
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Manje često	Poremećaj apetita.
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Često	Halucinacije, agitacija, noćne more, depresija (vidjeti dio 4.4).
Manje često	Konfuzno stanje, razdražljivost, unutarnji nemir, agresivnost, somnambulizam (vidjeti dio 4.4), euforija, kompleksno ponašanje u snu (vidjeti dio 4.4.)
Rijetko	Poremećaj libida.
Vrlo rijetko	Deluzije, ovisnost (simptomi ustezanja ili povratak simptoma („ <i>rebound</i> ” učinci) mogu nastati nakon prekida liječenja).
Nepoznato	Bijes/ljutnja, , neobično ponašanje, delirij (vidjeti dio 4.4.) Većina psihijatrijskih nuspojava odnosi se na paradoksalne reakcije
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često	Somnolencija, glavobolja, omaglica, pogoršanje nesаницe, kognitivni poremećaji poput anterogradne amnezije (amnestički učinci mogu biti povezani s neprikladnim ponašanjem).
Manje često	Parestezije, tremor, poremećaj pozornosti, nerazgovijetan govor.
Rijetko	Smanjena razina svijesti,
<b>Poremećaji oka</b>	
Manje često	Diplopija, zamagljen vid.
Rijetko	Pogoršanje vida.
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Vrlo rijetko	Respiratorna depresija (vidjeti dio 4.4).
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često	Dijareja, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu.
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	



Manje često	Povišene razine jetrenih enzima.
Rijetko	Hepatocelularno, kolestatsko oštećenje jetre ili oštećenje mješovitog tipa (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često	Osip, pruritus, hiperhidroza.
Rijetko	Urtikarija.
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Često	Bol u leđima.
Manje često	Artralgija, mialgija, mišićni spazmi, bol u vratu, mišićna slabost.
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često	Umor.
Rijetko	Poremećaj hoda, padovi (uglavnom u starijih osoba i kad zolpidem nije uziman u skladu s preporukama za doziranje) (vidjeti dio 4.4).
Nepoznato	Tolerancija na lijek.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Znakovi i simptomi

Stupanj intoksikacije hipnoticima/sedativima je ovisan o dozi i razvija se kroz različite faze intoksikacije središnjeg živčanog sustava u rasponu od somnolencije, letargije i konfuzije do gubitka svijesti, respiratorne i cirkulacijske depresije te kome. Osim toga, očekuju se i poremećaj vida, poremećaj govora, distonija, ataksija i mišićna slabost, kao i "paradoksalne reakcije" (nemir, halucinacije).

U slučajevima predoziranja, samim zolpidemom ili u kombinaciji s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava (uključujući alkohol) prijavljeni su slučajevi poremećaja svijesti i kome, uključujući i smrtnu ishodu.

##### Liječenje

Zolpidemtartarat se ne može ukloniti dijalizom. Treba poduzeti opće simptomatske i potporne mjere. Bolesnici s blagim znakovima predoziranja trebaju odspavati pod nadzorom liječnika radi kontrole disanja i cirkulacije.

U težim slučajevima su potrebne dodatne mjere (ispiranje želuca, aktivni medicinski ugljen, stabilizator cirkulacije, nadzor i intenzivna njega). Ne smiju se primjenjivati sedativi čak i ako uslijedi ekscitacija bolesnika.

Može se razmotriti davanje flumazenila. Izvijesteno je da flumazenil ima poluvrijeme eliminacije od oko 40 do 80 minuta. Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog ovog kratkog vremena djelovanja; dodatne

doze flumazenila mogu biti nužne. Međutim primjena flumazenila može doprinijeti pojavi neuroloških simptoma (konvulzija).

U liječenju predoziranja bilo kojim lijekom treba imati na umu da je bolesnik možda uzeo veći broj lijekova.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici; lijekovi srodni benzodiazepinima.  
ATK oznaka: N05CF02

Zolpidemtartrat je imidazopiridin koji se selektivno veže na omega-1 podtip receptora (poznat i kao benzodiazepinski podtip 1) koji odgovara GABA-A receptoru koji se sastoji od alfa-1 podjedinice, dok se benzodiazepini neselektivno vežu i na omega-1 i omega-2 podtip. Djelovanjem na kanale kloridnih aniona putem tog receptora ostvaruju se specifični sedativni učinci zolpidemtartrata. Ovi učinci se povlače djelovanjem antagonista benzodiazepina, flumazenila.

U životinja: Selektivno vezanje zolpidemtartrata na omega-1 receptore može objasniti prividno odsustvo antikonvulzivnih i miorelaksirajućih učinaka u životinja kod hipnotičkih doza, a koji se uobičajeno javljaju kod benzodiazepina koji nisu selektivni za omega-1 receptore.

U ljudi: Zolpidemtartrat smanjuje latenciju sna i broj buđenja, te povećava trajanje i kvalitetu sna. Ovi učinci su povezani s karakterističnim EEG profilom, različitim od onog benzodiazepina. U ispitivanjima koja su mjerila postotak vremena provedenog u svakom stadiju sna, zolpidemtartrat je općenito održao stadije sna. U preporučenim dozama, zolpidemtartrat nije imao utjecaja na trajanje paradoksalnog sna (REM). Očuvanje dubokog sna (faza 3 i 4-sporovalnog spavanja) moglo bi se objasniti selektivnim vezanjem zolpidemtartrata na omega-1 receptor. Svi poznati učinci zolpidemtartrata se poništavaju benzodiazepinskim antagonistom flumazenilom.

Randomiziranim ispitivanjima uvjerljivo je dokazana djelotvornost zolpidema samo u dozi od 10 mg. U randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju u kojem su sudjelovala 462 zdrava dobrovoljca s prolaznom nesanicom koji nisu bili starije dobi, primjena zolpidema u dozi od 10 mg skratila je srednje vrijeme do usnivanja za 10 minuta u usporedbi s placebo, dok je primjena zolpidema u dozi od 5 mg skratila vrijeme do usnivanja za 3 minute.

U randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 114 bolesnika s kroničnom nesanicom koji nisu bili starije dobi, primjena zolpidema u dozi od 10 mg skratila je srednje vrijeme do usnivanja za 30 minuta u usporedbi s placebo, dok je primjena zolpidema u dozi od 5 mg skratila vrijeme do usnivanja za 15 minuta.

U nekih bi bolesnika niža doza od 5 mg mogla biti djelotvorna.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost zolpidemtartrata u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Randomizirana placebo kontrolirana studija koja je uključivala 201 pedijatrijskih bolesnika (djeca u dobi između 6 i 17 godina) s nesanicom povezanom s poremećajem hiperaktivnosti i deficitom pažnje (ADHD, od engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*), u trajanju od 8 tjedana, nije uspjela dokazati djelotvornost zolpidemtartrata primijenjenog u dozi od 0,25 mg/kg/dan (s maksimalnom dozom od 10 mg/dan) u usporedbi s placebo. Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava bili su najučestaliji štetni događaji nastali tijekom liječenja zolpidemom naspram placebo, a uključivali su omaglicu (23,5 % vs 1,5%), glavobolju (12,5% vs 9,2%) i halucinacije (7,4% vs 0%) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### *Apsorpcija*

Zolpidemtartarat ima i brzu apsorpciju i brzi početak hipnotičkog djelovanja. Vršne koncentracije u plazmi se dosežu u vremenu od 0,5 do 3 sata nakon primjene.

Apsolutna bioraspoloživost nakon učinka prvog prolaska lijeka je oko 70%

### *Distribucija*

Zolpidem se brzo distributira u organizmu. Pri terapijskim dozama farmakokinetika je linearna. Veže se na proteine plazme do 92 % a volumen distribucije je 0,54 L/kg. Terapijske koncentracije u plazmi su između 80 i 200 ng/ml.

### *Biotransformacija*

Zolpidemtartarat se metabolizira putem nekoliko jetrenih enzima citokroma P450, uglavnom putem CYP3A4 uz doprinos CYP1A2. Metaboliti su farmakološki neaktivni.

### *Eliminacija*

Poluvrijeme eliminacije je kratko, u prosjeku 2,4 (2-4) sata.

Metaboliti zolpidema se eliminiraju urinom (56%) i fecesom (37%).

Samo oko 1 % se eliminira nepromijenjeno.

Ispitivanja su pokazala da se zolpidemtartarat ne može ukloniti dijalizom.

### Patofiziološke varijacije

Kod starijih su bolesnika klirens i volumen distribucije (0,34 l/kg) smanjeni, stoga je potrebna prilagodba doze.

Kod poremećene funkcije jetre je koncentracija zolpidema u plazmi povišena, poluvrijeme eliminacije je produljeno, a plazmatski klirens je jasno smanjen. Stoga je kod takvih bolesnika potrebno smanjenje doze.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (uključujući bolesnike na dijalizi) klirens je samo blago smanjen pa prilagodba doze obično nije potrebna.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne i kronične toksičnosti, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti.

U štakora i kunića zabilježeni su slučajevi usporenog fetalnog razvoja i fetotoksičnosti kada su se primjenjivale doze mnogo veće od maksimalnih terapijskih doza.

Ne postoje dokazi o teratogenom potencijalu ovog lijeka.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### *Tabletna jezgra*

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična PH101

celuloza, mikrokristalična PH102

natrijev škroboglikolat, vrsta A

hipromeloza 2910/5 cp

magnezijev stearat

*Film-ovojnica Lunata 5 mg filmom obložene tablete*

Boja Sepisperse dry 5212 Rose:

hipromeloza 2910/6 cp  
celuloza, mikrokristalična  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)

*Film-ovojnica Lunata 10 mg filmom obložene tablete*

Boja Opadry white Y-1-7000:

hipromeloza 2910/5 cp  
makrogol 400  
titanijev dioksid (E171)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

5 godina

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Lunata 5 mg filmom obložene tablete

10 (1x10) filmom obloženih tableta u perforiranom PVC/Al blisteru, u kutiji.  
20 (2x10) filmom obloženih tableta u perforiranom PVC/Al blisteru, u kutiji.  
30 (3x10) filmom obloženih tableta u perforiranom PVC/Al blisteru, u kutiji.

Lunata 10 mg filmom obložene tablete

10 (1x10) filmom obloženih tableta u perforiranom PVC/Al blisteru, u kutiji.  
20 (2x10) filmom obloženih tableta u perforiranom PVC/Al blisteru, u kutiji.  
30 (3x10) filmom obloženih tableta u perforiranom PVC/Al blisteru, u kutiji.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid d.o.o.  
Slavonska avenija 6 A  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 63 11 920  
Fax: +385 1 63 11 922  
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lunata 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-387068141  
Lunata 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-656343269

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07. svibnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. kolovoza 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04. travnja 2022.